

THESIS

MUNICH

1967

Quantitative Erfassung und Anteil der Nichteletkrolyte
im Urin bei der Harnkonzentrierung während
osmotischer Diurese

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Dieter L G ö b e l



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

QUANTITATIVE ERFASSUNG UND ANTEIL DER NICHELEKTROLYTE
IM URIN BEI DER HARNKONZENTRIERUNG WÄHREND OSMOTISCHER
DIURESE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter G ö b e l

aus München

München 1967

Gedruck mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. BUCHBORN

Korreferent: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1967

ZUM MECHANISMUS DER HARNKONZENTRIERUNG

Als Regulationsorgan hält die Niere den Wasserbestand und den Elektrolythaushalt des Organismus gegen eine ständige Zufuhr und gegenüber extrarenalen Verlusten von osmotisch wirksamen Lösungsbestandteilen konstant. Diese Konstanterhaltung des inneren Milieus wird in erster Linie durch die Variabilität der osmotischen Harnkonzentration ermöglicht, durch welche es je nach Wassermangel oder -überschuß zu einer Konzentrierung bzw. Verdünnung des Endharns gegenüber der Blutisotonie kommt. Dieses Konzentrationsvermögen ist unter anderem dem besonderen Aufbau der einzelnen Nephronen zuzuschreiben. Anatomisch bilden nämlich die Henle'schen Schleifen ein Haarnadelgegenstromsystem, dem ähnlich gebildete Kapillargefäße parallel laufen.

WIRZ (44) vermutete zunächst, daß das Wasser des isotonen Tubulusharns beim Eintritt in die Henle'sche Schleife unter hydrostatischem Druck Kurzschlußwege durch das Interstitium in den aufsteigenden Schenkel antritt, wobei die Tubulusflüssigkeit bis zum Scheitel in der Papillenspitze konzentriert wird, um sich dann im aufsteigenden Schenkel durch das eintretende Wasser wieder bis zur Isotonie zu verdünnen. Die hypertone Konzentration in der Spitze der Henle'schen Schleife lasse dann die eng benachbart verlaufenden Sammelrohre Wasser bis zum osmotischen Gleichgewicht verlieren, so daß erst hier der Endharn hypertonisch wird. Diese Theorie wurde von WIRZ, KUHN und HARGITAY (43) experimentell untermauert. Sie fanden an Gewebsschnitten senkrecht zur Papillennachse, daß der osmotische Druck in allen Schnittebenen von der Mark-Rindengrenze bis zur Papillenspitze kontinuierlich ansteigt, so daß zwischen auf- und absteigenden Schleifenschenkeln kein Unterschied anzunehmen war. ULLRICH, DRENKHAHN und JARAUSCH (39) stellten die gleichen Veränderungen des osmotischen Gewebedruckes für die Zellen des Nierenmarkes fest. Durch Mikropunktionen ließ sich dann beweisen, daß der Tubulusharn beim Austritt aus dem aufsteigenden Schleifenschenkel hypoton ist, das heißt, daß hier mit großer Wahrscheinlichkeit Elektrolyte, besonders Na^+ , im Überschuß zu Wasser rückresorbiert werden (45). Im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife wurde von ULLRICH (38) infolgedessen ein aktiver Natriumtransport in das umgebende medulläre Interstitium angenommen. Dieser konnte ferner zeigen, daß bei gleichzeitiger Bestimmung des osmotischen Druckes und der Inulinkonzentration im Tubulusharn an verschiedenen Sammelrohrabschnitten die Inulinkonzentration papillenwärts stärker zunahm als der osmotische Druck. Damit war bewiesen, daß mit dem Wasser auch osmotisch wirksame Substanzen die Sammelrohre verlassen.

Natrium muß dabei gegen ein starkes Konzentrationsgefälle, das heißt aktiv auch aus dem Lumen der Sammelrohre resorbiert werden, da einerseits die Na^+ -Konzentration im Verlaufe der Sammelrohre abnimmt, andererseits die Na^+ -Konzentration des Gewebes papillenwärts beträchtlich zunimmt. An zwei Stellen wird also der Tubulusharn konzentriert;

1. passager beim Durchgang durch die Henle'sche Schleife und
2. endgültig in den Sammelrohren.

ULLRICH (38) spricht daher von einem initialen Konzentriereffekt in der äußeren Markzone, dem er einen terminalen Konzentriereffekt im Bereich der Sammelrohre gegenüberstellt.

Nach den Untersuchungen von WIRZ (43-45), ULLRICH (37-39) und BUCHBORN (5-11) lassen sich sowohl anatomisch als auch funktionell im distalen Nephron drei Phasen der Harnkonzentrierung lokalisieren. Im vorgeschalteten Tubulus kommt es zunächst zu einer plasmaisotonen Volumeneinengung auf 1/6 der Primärharnmenge durch eine aktive Na^+ -Rückresorption und eine begleitende Wasserrückdiffusion (41). SMITH (35) nannte diesen Vorgang "obligatorische" Wasserrückresorption. Im distalen Nephron spielt sich dagegen die "fakultative" Wasserrückresorption ab. Hier wird entsprechend dem Wasserbedarf des Körpers vor allem die osmotische Konzentration des Harns durch die wechselnde Einwirkung von ADH auf die relative Wasserundurchlässigkeit der Tubulusepithelien variiert, wobei sich drei Phasen unterscheiden lassen (5):

Phase I: Die aktive Natriumrückresorption im Überschuß zu Wasser aus dem relativ wasserundurchlässigen, aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife in das Interstitium bildet die Grundlage des medullären Konzentrierungsmechanismus. Dieses rückresorbierte Natrium wird im Interstitium z. T. angereichert, da die relativ geringe Durchblutung des Nierenmarkes einen raschen Abtransport verhindert. Zugleich wird durch diese hypertone Natriumanreicherung die entgegengesetzt strömende Flüssigkeit im absteigenden Teil der Henle'schen Schleife durch passiven Wasseraustritt und passiven Natriumeintritt nach dem Scheitel der Schleife zu etwas hyperton. Da die Epithelien im aufsteigenden Schleifenteil relativ wasserundurchlässig sind, wird der Urin hier hypoton.

Phase II: Diese ist in der Nierenrinde und zwar im distalen Konvolut bis zur Einmündung des Tubulus contortus in die Sammelrohre zu lokalisieren. Unter der Einwirkung von ADH diffundiert Wasser solange aus dem hypotonen Tubulusharn in das Rindengewebe ab, bis die Isotonizität mit dem Plasma wieder hergestellt ist und damit das Volumen zugleich verringert wird. Der Harn kann also hier entsprechend dem plasmaisotonen Interstitium der Rinde

maximal nur bis zur Isotonie konzentriert werden.

Phase III: Erst in den Sammelrohren, die erneut das hypertone Nierenmark durchlaufen, werden durch den terminalen Konzentriervorgang hypertone Konzentrationen erreicht. Die Wandpermeabilität für Wasser wird ebenso wie am distalen Tubulus contortus auch an den Sammelrohren durch ADH erhöht. Während einer Wasserdiurese fehlt dagegen die ADH-Einwirkung auf das distale Nephron, so daß die Wasserrückdiffusion aus dem distalen Tubulus und den Sammelrohren im Verhältnis zum Flüssigkeitsdurchstrom unerheblich bleibt.

Begrenzt wird die Nettowasserrückdiffusion in Phase III durch eine osmotische Äquilibration mit dem umgebenden hypertonen Markgewebe, d. h., durch die medulläre Hypertonizität. Diese ihrerseits ist u. a. wiederum abhängig vom Ausmaß der Natriumrückresorption in Phase I und vom Funktionieren der tubulären und vaskulären Gegenstromsysteme einschließlich der Gegenstromdiffusion für Harnstoff, ferner in geringerem Maß auch von dem aus den Sammelrohren hinzukommenden Wasser und Natrium, so daß hier eine Anzahl modifizierender Faktoren an der Harnkonzentrierung mitwirken (10.):

1. Stoffwechsel,
2. Hormone,
3. Hämodynamik,
4. Pharmaka.

Unter den metabolischen Faktoren ist besonders der Eiweißstoffwechsel von Bedeutung. Dieser beeinflusst nämlich über die Harnstoffausscheidung in hohem Maße die Harnkonzentrierung (3, 14, 15, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 36). Durch Tierversuche an Ratten konnte man erstmals nachweisen, daß Harnstoffzufuhr den maximal im Durst erreichbaren osmotischen Druck des Urins zunehmen läßt (17). Der Harnstoffgehalt im Nierenmark kann dadurch während einer Antidiurese auf $1/3$ bis maximal $1/2$ der Gewebssosmolarität ansteigen, wie dies chemische Nierenparenchymanalysen von Dursttieren ergaben (25, 37). Im medullären Interstitium erreicht die Harnstoffkonzentration nirgends die Höhe, die an der Papillenspitze gemessen wird (25). Auch lagen bei Mikropunktionen die Werte für die Harnstoffkonzentration in den Sammelrohren stets höher als in derselben Höhe der Henle'schen Schleifen (30, 33, 38). Da der U/p-Quotient im Verlaufe der Sammelrohre für Inulin stärker zunimmt als derjenige für Harnstoff, muß neben Wasser auch Harnstoff das Lumen der Sammelrohre verlassen. Deshalb vermutet man, daß ADH ähnlich wie für Wasser auch für Harnstoff die Permeabilität der Sammelrohrepithelien erhöht (22). Tatsächlich konnte JAENIKE im Tierversuch durch Gabe von markiertem

Harnstoff zeigen, daß ADH die Durchlässigkeit der Sammelrohrwände nicht nur für Wasser, sondern auch für Harnstoff erhöht (21). Infolge der Wasserabdiffusion unter ADH-Wirkung steigt der Harnstoffgehalt im Lumen des distalen Tubulus fortlaufend an, so daß der Tubulusharn mit einer höheren Harnstoffkonzentration, als sie dem umgebenden Gewebe entspricht, in die Sammelrohre übertritt. Infolgedessen muß Harnstoff passiv aus den Sammelrohren wieder ins Nierenmark zurückdiffundieren und gelangt auch wieder in die Gegenstromdiffusion der Vasa recta (37). Harnstoff unterliegt also im Nierenmark nicht wie Natrium einem aktiven Transport, sondern einer passiven Gegenstromdiffusion, so daß ein ständiger intramedullärer, zur Papillenspitze hin an Konzentration zunehmender Harnstoffkreislauf zustande kommt, der die harnkonzentrierende Wirksamkeit des tubulären Gegenstromsystems verbessert, indem er eine Äquilibration der Harnstoffpartialosmolarität in den Sammelrohren durch das hypertone im Nierenmarkgewebe angereicherte NaCl unnötig macht, so daß der effektive Konzentrationsgradient, entlang dessen die passive Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ins Nierenmark erfolgt, erhöht wird.

MÖGLICHKEITEN ZUR QUANTITATIVEN ANALYSE DER HARNKONZENTRIERUNG BEIM MENSCHEN

a) Beurteilung der Gesamtosmolarität

WESSON und ANSLOW (41) bezeichneten das Volumen, in dem die im Urin ausgeschiedenen, osmotisch wirksamen Substanzen plasmaisoton gelöst sind, als osmolare Clearance (C_{osm}). Die Gleichung für die Berechnung der osmolaren Clearance lautet:

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}} \quad (1)$$

(U_{osm} und P_{osm} sind die osmotischen Konzentrationen im Urin und Plasma, V ist das Harnzeitvolumen pro Minute).

Die Werte wurden in jedem Fall auf die Standardkörperoberfläche von 1,73 qm ungerechnet.

Bei plasmaisotonem Endharn entspricht definitionsgemäß $C_{\text{osm}} = V$. Diese Menge an isotonem Harn tritt bei regelrechter ADH-Wirkung aus den distalen Tubuli in die Sammelrohre über (44). Hier verliert er durch Rückdiffusion von Wasser im Überschuß zu Soluta im Nierenmark eine bestimmte Menge osmotisch freien Wassers. Hypotoner Endharn enthält dagegen neben der zur isotonen Lösung nötigen Wassermenge noch ein Volumen Wasser, das bei der Tubuluspassage durch Resorption von osmotisch wirksamem Natrium ohne begleitende Wasserrückdiffusion freigesetzt wurde:

$$V = C_{\text{osm}} + C_{\text{H}_2\text{O}}$$

wobei $C_{\text{H}_2\text{O}}$ gleich der Clearance des osmotisch freien Wassers ist.

Bei hypertonem Endharn dagegen ist das Harnvolumen kleiner als C_{osm} : $V = C_{\text{osm}} - C_{\text{H}_2\text{O}}$.

Nach WESSON und ANSLOW (41) bezeichnet man diese osmotisch "freie" Wassermenge, durch deren Entnahme aus den Sammelrohren der Endharn konzentriert wird, auch als

$$T_{\text{H}_2\text{O}}^c, \text{ d. h. } V = C_{\text{osm}} - T_{\text{H}_2\text{O}}^c$$

Diese rückdiffundierende Nettomenge osmotisch freien Wassers nimmt bei zunehmender osmotischer Diurese schließlich ein konstantes Maximum an und wird als $Tm^c_{H_2O}$ bezeichnet:

$$Tm^c_{H_2O} = C_{osm} \cdot V.$$

Die Darstellung eines Normalfalles soll dies graphisch veranschaulichen (Abb. 1 auf Seite 9).

C_{osm} ist dabei gegen das Harnzeitvolumen (V) aufgetragen. Wäre der Urin bei der Versuchsperson durchweg plasmaisoton, so lägen alle Meßpunkte auf dem isoosmotischen Parameter $C_{osm} = V$. Mit wachsendem Harnzeitvolumen diffundiert jedoch bei konzentrierender Niere eine zunehmende Menge von Wasser im Überschuß zu Elektrolyten aus dem isoton in die Sammelrohre einströmenden Tubulusharn, als dem Ort niedriger Konzentration, in das durch Natriumanreicherung hypertone Interstitium, dem Ort höherer Konzentration. Der Sammelrohrharn wird konzentrierter und das V demgemäß geringer als C_{osm} . Die Beziehungsgerade zwischen C_{osm} und V wird also vom isotonen Parameter um den Wert von $Tm^c_{H_2O}$ verschoben.

Um diese maximale Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ($Tm^c_{H_2O}$) zu erfassen, ist es nötig, ein möglichst großes isotones Flüssigkeitsvolumen in die Sammelrohre eintreten zu lassen, wie dies nur möglich ist bei osmotischer Diurese und maximaler ADH-Wirkung. Bei abgeschwächter oder fehlender ADH-Wirkung, z. B. bei Diabetes insipidus oder erworbener, symptomatischer ADH-Refraktärität, kommt es dagegen auch unter osmotischer Diurese zur Ausscheidung eines hypotonen Harns (5, 6). Verläuft also die Beziehungsgerade zwischen C_{osm} und V mit steigender, osmotischer Diurese nicht parallel zum isoosmotischen Parameter, dann liegt eine Störung der Phase II der Harnkonzentrierung vor, die eine quantitative Bestimmung der maximalen Nettowasserrückdiffusion ($Tm^c_{H_2O}$) unmöglich macht. Abb. 2 (S. 10) zeigt eine solche Phase II-Störung, die man bei zentralem Diabetes insipidus durch exogene ADH-Substitution beseitigen kann.

Die Methode zur Erzeugung einer osmotischen Diurese (4) benützt eine 10 %ige Mannitdauertröpfinfusion. Um gleichzeitig eine maximale ADH-Wirkung zu erzielen, wurde der Infusion ADH in einer Dosis von 1 mE/kg/h zugesetzt. Das tubulär praktisch nicht rückresorbierbare Mannit verringert durch seine osmotische Wirksamkeit die proximale Rückresorption (6, 10, 35), so daß große Volumina in die Henle'sche Schleife und in das distale Nephron einströmen.

HZV	8,05	9,55	11,45	12,95	15,00	17,7	18,9
Cosm	12,5	14,65	16,55	18,1	20,25	22,95	24,0

C_K

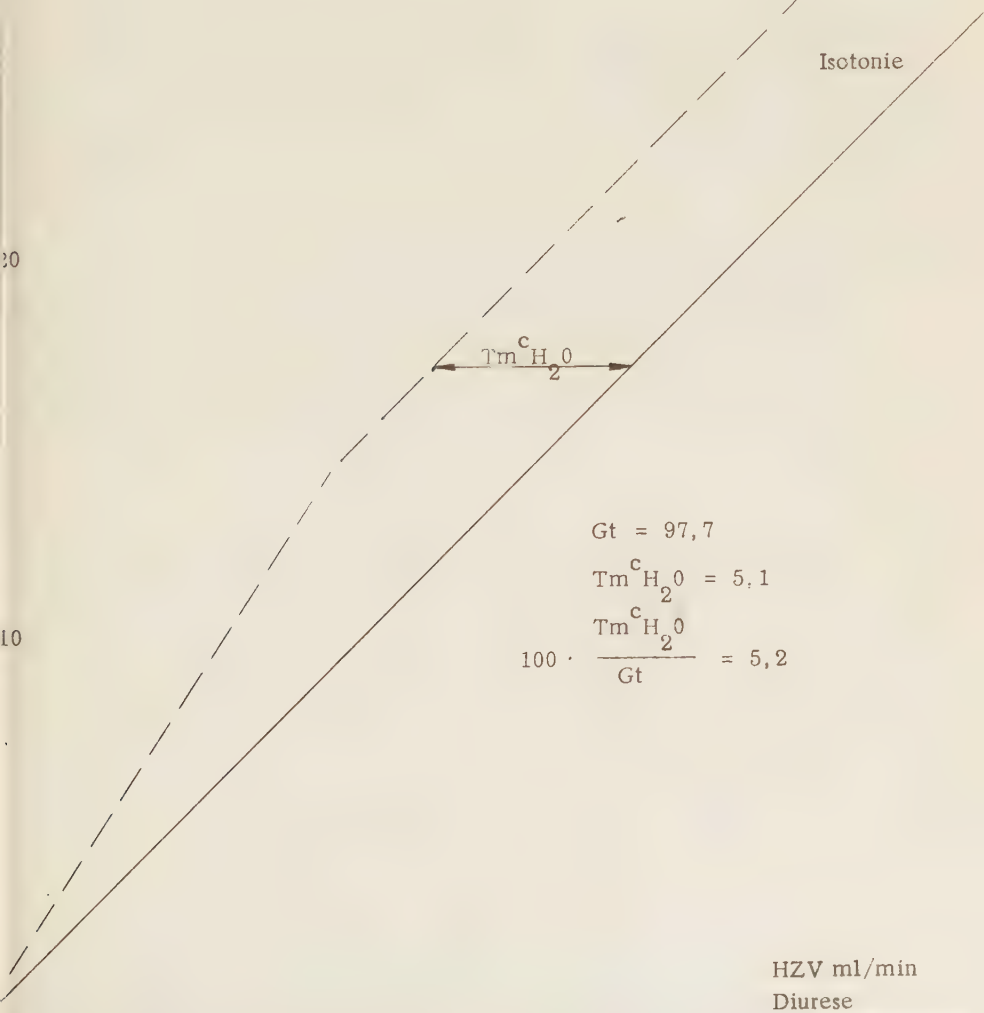
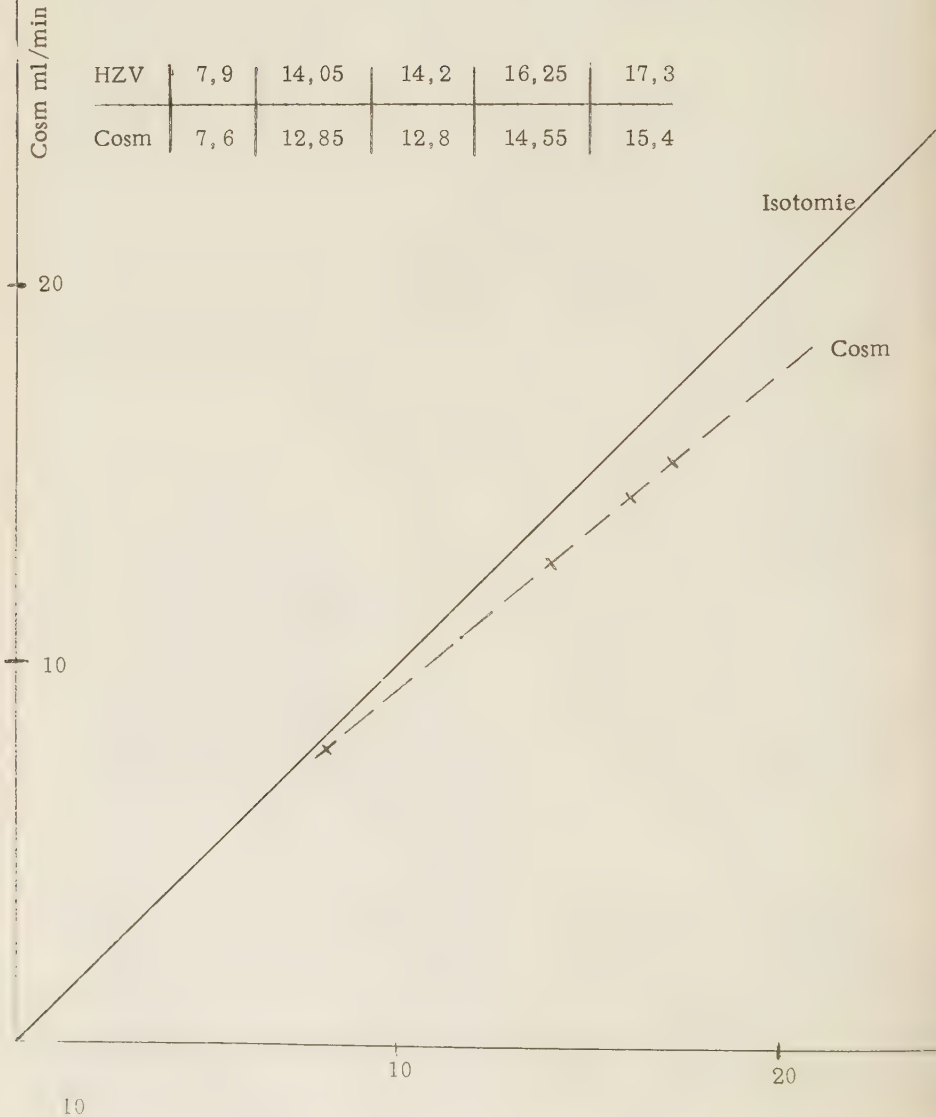


Abb. II

17. 9. 62

Diabetes insipid. zentr.



b) Anteil der Elektrolyte und Nichtelektrolyte an der Harnkonzentrierung

Die Elektrolyte im Urin und die ihnen komplementäre Fraktion der Nichtelektrolyte, in erster Linie Harnstoff, lassen sich entweder durch chemische Analyse der Einzelelektrolytkonzentration messen, oder - einfacher - summativ durch die Messung des elektrischen Widerstandes im Urin und ebenso im Plasma bestimmen. Der elektrische Widerstand R einer Lösung ist nämlich umgekehrt proportional der Gesamtkonzentration an dissoziierten Elektrolyten. Der reziproke Wert des elektrischen Widerstandes einer Salzlösung, ihre elektrische Leitfähigkeit K ist damit proportional der Konzentration der dissoziierten Elektrolyte bzw. ihrer Plasmaosmolarität. Ihre Messung erfolgt konduktometrisch (s. Methodik) mittels einer Wheatstone'schen Brückenschaltung unter Wechselstrom in einer Meßzelle von konstanter Widerstandskapazität.

Um die separate Beteiligung der Elektrolyte und Nichtelektrolyte an der Konzentrativen Nierenleistung analog zur Beurteilung der Gesamtkonzentrierung (s. Abschnitt a)) zu analysieren, muß die elektrische Leitfähigkeit in Harn und Plasma als direktes Maß der Elektrolytgesamtkonzentration dieser Flüssigkeiten ebenfalls nach der allgemeinen Clearancegleichung miteinander in Beziehung gesetzt werden. Die Leitfähigkeits-Clearance C_K berechnet sich dann als

$$C_K = \frac{U_K \cdot V}{P_K} \quad (2)$$

Dies ist rechnerisch unzweckmäßiger als die Benutzung der Widerstands-Clearance C_R mit den reciproken Werten für K :

$$C_R = \frac{P_R \cdot V}{U_R} \quad (3)$$

da der Widerstand der Elektrolytkonzentration umgekehrt proportional ist:

$$\frac{\text{spezif. Leitfähigkeit } U_K}{\text{spezif. Leitfähigkeit } P_K} \quad \text{verhalten sich wie} \quad \frac{P_R}{U_R}$$

Für die Messung der spezifischen Leitfähigkeit im Plasma P_K ist dabei zu beachten, daß die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen durch die Viskosität der Lösung, bedingt durch ihren Eiweißgehalt, beeinflußt und zwar verlangsamt wird. Der empirisch gemessene spezifische Widerstand des Plasmas muß

deshalb auf den spezifischen Widerstand einer gleichkonzentrierten, eiweiß-freien Salzlösung korrigiert werden, wobei im Hinblick auf die Serum-elektrolytzusammensetzung eine NaCl-Lösung als Standard benutzt werden kann. Die Korrektur erfolgt durch Ablesung aus einer graphischen Darstellung entsprechend Abb. 3.

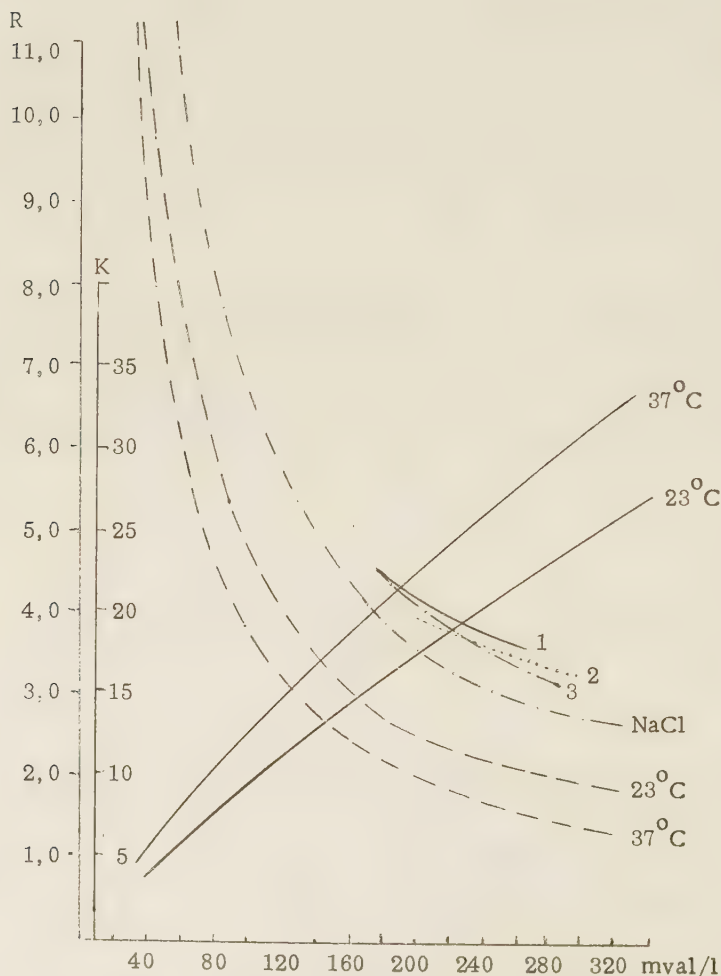


Abb. 3: Beziehung zwischen elektrischem Widerstand (R) bzw. elektrischer Leitfähigkeit (K) und Ionenkonzentration (mval/l) von NaCl-Lösungen, verschiedenen Serumproben (1 - 3) und einer harnähnlichen Lösung bei 23 und 37°C ----- R; ——— K.

Um nun aus den Gleichungen 1 und 2 rechnerisch den prozentualen Anteil der Nichtelektrolyte an der Gesamtosmolarität zu erhalten, muß man zunächst den prozentualen Anteil der Elektrolyte bestimmen, der dem Verhältnis

$$\frac{C_K}{C_{\text{osm}}} \cdot 100 \text{ entspricht.}$$

Hieraus erhält man den prozentualen Anteil der Nichtelektrolyte an der Gesamtosmolarität nach folgender Gleichung:

$$\text{Nichtelektrolyte in \%} = 1 - \frac{C_K}{C_{\text{osm}}} \cdot 100 \quad (4).$$

FRAGESTELLUNG

Vorausgehend wurden die methodischen Möglichkeiten dargestellt, um

- a) mittels der osmolaren Clearance Kapazität bzw. Störungen der Phasen II und III der Harnkonzentrierung getrennt zu erfassen und für Phase III auch zu quantifizieren sowie
- b) mittels einer Leitfähigkeitsclearance Aufschluß über den Anteil der Nichteletkrolyte an der Harnkonzentrierung zu gewinnen,

Daß Harnstoff, der unter den Nichteletkrolyten die quantitativ wichtigste Rolle spielt, einen maßgeblichen Anteil an der Harnkonzentrierung durch zusätzliche Steigerung der Markhypertonizität auf dem Wege der Gegenstromdiffusion hat, wurde bereits in der Einleitung ausgeführt.

Die vorliegende Arbeit soll im einzelnen folgende Fragen prüfen:

1. Wie verhält sich die osmolare Clearance (C_{osm}) zahlenmäßig zur Leitfähigkeits-Clearance (C_K) als einem Maß der an der medullären Harnkonzentrierung beteiligten Elektrolyte unter den Bedingungen der osmotischen Diurese bei Nierengesunden und einigen Patienten mit verschiedenen Nephropathien ? Ist die Leitfähigkeits-Clearance hiernach diagnostisch ebenso brauchbar wie die Bestimmung der osmolaren Clearance bzw. der hieraus abgeleiteten Werte für die konzentriative Nierenleistung ?
2. Welchen prozentualen Anteil an der Clearance der Gesamtsoluta (C_{osm}) haben die Elektrolyte bzw. Nichteletkrolyte ? Wird die Relation zwischen diesen beiden Fraktionen der Harnfixa durch ADH oder durch Beeinflussung der Nieren(mark)durchblutung mittels Theophyllinpräparaten (z. B. Euphyllin) verändert ?
3. In welchem Verhältnis zueinander stehen der Quotient $Tm_{\text{H}_2\text{O}}^c / C_{\text{In}}$ als Maß der konzentrativen Kapazität in Phase I der Harnkonzentrierung und der Anteil der Nichteletkrolyte (d. h. vor allem des Harnstoffs) ? Wird dieses Verhältnis durch Störungen in Phase I verändert ? Ist die konzentriative Kapazität der Phase I vom Anteil der Nichteletkrolyte, d. h. des Harnstoffs abhängig ?

METHODIK UND MATERIAL

Insgesamt 44 Untersuchungen wurden an 35 verschiedenen Patienten zwischen 17 und 66 Jahren durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 39,2 Jahre. Da aber hiervon 19 Patienten eine hochgradige Störung der Phase III, bzw. Phase-II-Störung aufwiesen, so daß $Tm^{C_{H_2O}}$ überhaupt nicht oder nicht exakt genug bestimmt werden konnte, waren nur 24 Messungen an 23 Individuen (13 weiblich; 10 männlich) zur vergleichenden Bestimmung der konzentrativen Kapazität der Phase I bzw. III in den medullären Gegenstromsystemen und des prozentualen Anteils der Nicht-elektrolyte auszuwerten. Die Untersuchungen wurden am Morgen an nüchternen Patienten durchgeführt. Die Methodik entsprach den Standardbedingungen nach WESSON und ANSLOW (41, 42), sowie BALDWIN und Mitarbeitern (4).

Initial wurden die Werte des Glomerulusfiltrat (C_{In}) und des effektiven Nierenplasmastromes (C_{PAH}) nach der Standardclearancemethodik ermittelt. Einer einmaligen i. v. Injektion von 2 ml 20 %igen PAH (Nephrotest Casella) und 20 ml Inulin schloß sich eine i. v. Dauerinfusion von 8 ml PAH, 30 ml Inulin und 262 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung an.

Bei einer nicht zu weitgehenden Einschränkung der Nierendurchblutung garantierte die Infusionsgeschwindigkeit von 3,5 bis 4,5 ml/min einen konstanten Plasmaspiegel der Clearancesubstanzen. Der Urin der ersten halben Stunde bis zur Einstellung eines konstanten Plasmaspiegels wurde verworfen. Anschließend wurden drei Sammelperioden von je 15 bis 20 Minuten verwertet. Das Blut zur Inulin- und PAH-Bestimmung wurde unter Berücksichtigung der Ausscheidungszeit drei bis vier Minuten vor Beginn und am Ende jeder Harnsammelperiode entnommen und zur Clearanceberechnung der Mittelwert aus beiden benützt. Die endogene Kreatininclearance wurde gleichzeitig mit der Inulinclearance bestimmt.

Zur Untersuchung der konzentrativen Nierenleistung wurde im Anschluß an die PAH-Inulin-Infusion eine 10%ige hypertone, körperwarmer Mannitlösung (1000 ml) infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde je nach dem Ausmaß einer etwa vorhandenen Azotämie zwischen 10 und 18 ml/min variiert. Da der Harn erst nach 30 min Diuresewerte über 10 ml/min erreicht, wurde er in der ersten halben Stunde nach Infusionsbeginn verworfen. Sodann wurde mit fünf bis zehn Sammelperioden von je sieben bis zwölf min. Dauer begonnen. Die osmotische Diurese - gesteuert durch die Infusionsgeschwindigkeit - erreichte dabei Werte zwischen 15 und 30 ml/min. Der Urin wurde mit Hilfe eines doppelläufigen, selbsthaltenden Dauerkatheters quantitativ

gesammelt. Durch Luftausblasung und leichte Kompression der Blase von außen wurde für eine vollständige Entleerung am Ende einer jeden Sammelperiode gesorgt. Beim Beginn und am Ende der Sammelperiode wurde jeweils wieder Venenblut zur Osmolaritäts- und elektrischen Widerstandsbestimmung entnommen.

a) Bestimmung der Clearance-Testsubstanzen

Die Bestimmung des PAH-Harn und -Plasmaspiegels erfolgte nach der von K. H. KIMBEL (24) angegebenen Mikromethode. Mit NaOH und ZnSO_4 wird Kapillarblut aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere entnommen und enteiweißt. Die Erythrozyten werden vorher abzentrifugiert. Nach Aufarbeitung des Plasma mit HCl, NaNO_2 und Aminosulfosäure entwickelt sich auf Zugabe einer N-äthyl- α -naphthylaminohydrobromid-Lösung bei Anwesenheit von PAH ein roter Farbton, der nach 30 min kolorimetrisch gemessen wird.

Auch das Glomerulusfiltrat wurde kolorimetrisch mit Hilfe der Inulin-Clearance nach einer Methode von FÜHR, KACZMARZYK und KRÜTTGEN (16) bestimmt. Das auf Kohlenhydrate verschiedener Art reagierende Anthronreagens bewirkt das Auftreten des für Inulin charakteristischen Farbtons durch Erwärmen bereits bei 55°C , die Bildung des für Glukose charakteristischen Farbtons hingegen erst bei 100°C . Auf die Art läßt sich auch bei sehr hohen Blut- und Harnzuckerwerten durch denselben Indikator der Glukose- und Inulinwert nebeneinander bestimmen.

Daneben wurde das Glomerulusfiltrat nach der von POPPER, MANDEL und MAYER (31) angegebenen Methode mittels der endogenen Kreatininclearance bestimmt; Drei Teile gesättigter Pikrinsäure und ein Teil Plasma werden in siedendem Wasser erwärmt. Anschließend wird diese Mischung filtriert und eine 10%ige Natronlauge zugesetzt. Nach einigen Minuten wird erneut filtriert und nun in monochromatischem Licht kolorimetrisch abgelesen. An Hand einer Eichkurve wird dann die Konzentration errechnet. Bei der Ermittlung der Harnwerte wird der Urin, ehe Pikrinsäure zugesetzt wird, noch verdünnt, um eine genaue Bestimmung zu gewährleisten. Renaler Plasmafluß und Glomerulusfiltrat werden durch Einsetzen der gefundenen Harn- und Plasmakonzentrationen in die van SLYKEsche Clearanceformel errechnet:

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x} ;$$

b) Bestimmung der osmotischen Harnkonzentration

Die molare Gefrierpunktniedrigung beträgt $1,858^{\circ}\text{C}$. Somit läßt sich die Harn- und Plasmaosmolarität in m Osm/l aus folgender Gleichung errechnen:

$$U_{\text{osm}} \text{ bzw. } P_{\text{osm}} = \frac{\text{Gefrierpunkterniedrigung des Urins (Plasma)}^{\circ}\text{C}}{1,858}$$

Die Harn- und Plasmaosmolarität wurde mit einem Fiske-Osmometer ermittelt. Der Gefrierpunkt wird bei diesem System über den Grad der Unterkühlung bestimmt. Die Temperatur wird mittels einer Sonde gemessen und über ein Galvanometer angezeigt. Zwei Minuten nach dem Gefrieren wird die Empfindlichkeit auf "stark" geschaltet. Der Milliosmolzeiger wird dann solange nachgestellt, bis das Galvanometer genau auf dem Nullpunkt steht. Danach wird der Wert auf der Milliosmol-Skala abgelesen.

c) Messung der elektrischen Leitfähigkeit

Die Messung des elektrischen Widerstandes sowohl im Plasma, als auch im Urin wurden mit dem Metrohm-Konduktometer E 182 durchgeführt. Dabei wird mit Hilfe einer WHEATSTONEschen Brückenschaltung der Widerstand der Lösung in einer Meßzelle zwischen zwei Platinelektroden bestimmt. Der Stromfluß in einer Lösung von Elektrolyten kommt in Gang, wenn man in diese Lösung unter elektrischer Spannung stehende Elektroden taucht. Dieser Stromfluß ist durch negative und positiv geladene Teilchen (Ionen) bedingt, wobei die Anionen (-) zur Anode (+) und die Kationen (+) zur Kathode (-) wandern. Damit wächst der Stromfluß proportional der Ionenkonzentration in der Lösungsflüssigkeit. Die Leitfähigkeit ist als der reziproke Wert des Widerstandes definiert. Man kann also aus dem Widerstand einer Lösung auf ihre Konzentration an Ionen schließen, da sich beide umgekehrt proportional zueinander verhalten. Ein magisches Auge dient als Nullindikator. Außer von der Art der in der Flüssigkeit gelösten Elektrolyte ist der Widerstand von der Größe und dem Abstand beider Elektroden abhängig. Diese, der Meßzelle eigenen, konstant bleibenden Größen sind als Widerstandskapazität C bekannt. Bei unseren Messungen betrug $C = 43,2 \text{ cm}^{-1}$.

Die spezifische Leitfähigkeit K berechnet sich nach der Formel

$$K = \frac{C}{R} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1},$$

Wenn R der gemessene Widerstand der Lösung ist.

Da die Leitfähigkeit mit der Temperatur zunimmt (Änderung um 2 % pro 1^o C) wurden alle Messungen konstant bei 37^o C durchgeführt. Um die Temperatur in der Meßzelle konstant bei 37^o C zu halten, wurde diese ständig von Wasser, das in einem Thermostaten auf 37^o C eingestellt wurde, umspült. Vor jedem Versuch wurde die Meßzelle durch jeweils neu angesetzte 50 %, 100 % und 150 %ige KCl-Lösungen auf ihre Meßgenauigkeit überprüft. Jede Messung wurde mindestens zweimal durchgeführt.

Die Natrium-Bestimmung erfolgte in mval/l mit dem Flammenphotometer.

TABELLEN

Tabelle I

	Alter/ Jahre	Geschlecht	Diagnose	C _{osm} bei HZU 12 ml/min	C _K bei HZU von 12 ml/min
1	31	weibl.	Chron. Glomerulonephritis	13,9	10,2
2	48	männl.	Ausgeheilte Herdnephritis	16,7	7,0
3	23	weibl.	Nierenrindennekrose bds.	12,2	10,2
4	20	weibl.	Schockniere	14,9	8,6
5	19	weibl.	Schockniere	15,3	10,2
6	23	weibl.	Schockniere	14,1	9,0
7	34	weibl.	Schockniere	15,2	9,3
8	53	männl.	Chron. Pyelonephritis	15,7	7,1
9	57	männl.	Chron. Pyelonephritis	16,2	7,7
10	24	weibl.	Akute Pyelonephritis	16,6	9,5
11	49	weibl.	Prim. Hyperparathyreoid. Nierenbeckensteine re., li. Nephrektomie	13,7	7,7
12	37	männl.	Arthritis urica	12,7	9,7
13	37	weibl.	Essent. Hypertonie	17,0	7,6
14	52	männl.	Essent. Hypertonie	17,0	7,9
15	51	männl.	Essent. Hypertonie	18,7	13,0
16	55	männl.	Polyzytaemia vera	14,1	8,4
17	59	männl.	Polyzytaemia vera	16,1	9,9
18	17	weibl.	Myxoedem	18,5	7,2
19	33	männl.	Hypothyreose	17,0	9,4
20	33	männl.	Hypothyreose	17,8	11,2
21	50	weibl.	Hyperthyreose	16,1	8,3
22	35	weibl.	Hyperthyreose	18,0	7,3
23	34	weibl.	Praemenstr. Oedeme	18,6	9,1
24	66	männl.	HVL-Insuffizienz	14,4	8,1

C	$\frac{2 \text{ Na}}{\text{osm}}$	$Tm^c_{H_2O}$	C_{In} unter Stand.- Bedingungen	Konzentratione		
				Elektrolyt- Nichtelektro-		Kapazität in Phase I $Tm^c_{H_2O}$
				anteil	lytanteile	
				$\frac{C_K}{C_{osm}} \cdot 100$	$1 - \frac{C_K}{C_{osm}} \cdot 100$	
bei HZV v. 12 ml/min	$\frac{\text{ml/min}}{1,73m^2}$	$\frac{\text{ml/min}}{1,73m^2}$	$\frac{\text{ml/min}}{173m^2}$	$\frac{C_K}{C_{osm}} \cdot 100$ %	$1 - \frac{C_K}{C_{osm}} \cdot 100$ %	$\frac{Tm^c_{H_2O}}{C_{In}} \cdot 100$ %
1	5,0	2,1	55,0	73,5	26,5	3,8
2	3,6	4,69	118,2	41,9	58,1	4,0
3	5,4	0,1	9,5	83,6	16,4	1,1
4	5,6	2,95	100,9	57,6	42,4	2,9
5	4,4	3,16	78,1	66,6	34,4	4,1
6	4,6	2,71	80,0	63,8	36,2	3,39
7	5,1	3,2	42,0	61,1	38,9	7,6
8	-	3,6	74,4	45,3	54,7	4,8
9	-	4,0	77,8	47,5	52,5	5,1
10	6,2	4,5	100,0	59,6	40,4	4,5
11	3,8	1,72	53,8	56,2	43,8	3,2
12	5,4	1,5	39,9	76,3	23,7	3,7
13	4,6	5,3	79,0	44,6	55,4	6,7
14	4,3	5,03	120,6	46,4	53,6	4,2
15	7,7	3,61	75,8	69,5	30,5	4,8
16	-	4,2	73,5	59,5	40,5	5,7
17	5,7	4,24	89,3	61,4	38,6	4,7
18	3,3	6,6	84,3	38,9	61,1	7,8
19	6,2	5,1	97,7	55,2	44,8	5,2
20	6,9	5,75	108,7	62,8	37,2	5,3
21	3,9	3,65	93,3	55,0	45,0	3,9
22	-	5,85	136,4	40,6	59,4	4,3
23	4,7	6,65	104,0	48,9	51,1	6,4
24	5,2	2,2	47,0	52,5	47,5	4,6

Tabelle II

XXI 17 J. weibl. Myxödem

Urin Sammel- periode	HZV	Osm	gemessener Widerstand	spez. Leit- fähigkeit	C _{osm}	C _K	C _{2Na} osm
1.	8,9	527	441	0,009796	15,6	6,39	3,55
2.	9,15	498	503	0,008588	15,15	5,77	2,74
3.	11,0	479	547	0,007898	17,5	6,37	2,56
4.	11,75	459	557	0,007755	17,9	6,69	3,16
5.	13,9	445	564	0,007659	20,55	7,81	3,77
6.	14,65	430	553	0,007812	20,95	8,40	3,94
7.	20,0	416	553	0,007812	27,65	11,46	5,16
Serum I		283	279	0,015483			
Serum II		301	317	0,013623			

Tabelle III

XV 31 J. weibl. chron. Glomerulonephritis

1.	8,75	373	354	0,012203	10,45	7,39	3,44
2.	10,55	367	352	0,012272	12,35	8,96	4,28
3.	12,60	362	352	0,012272	14,55	10,70	5,35
4.	13,55	358	351	0,012307	15,50	11,54	5,84
5.	15,60	355	347	0,012449	17,70	13,44	6,83
6.	17,30	352	354	0,012203	19,45	14,61	7,52
7.	18,90	350	351	0,012307	21,15	16,10	8,15
Serum I		302	269	0,016059			
Serum II		313	299	0,014448			

Tabelle IV

II 20 J. weibl.

Schockniere

Urin Sammel- periode	HZV	Osm	gemessener Widerstand	spez. Leit- fähigkeit	C _{osm}	C _K	C _{$\frac{2Na}{osm}$}
1.	10,30	390	397	0,010881	13,05	7,39	4,81
2.	14,35	378	392	0,011025	17,60	10,43	6,84
3.	15,90	367	393	0,010992	18,95	11,53	7,64
4.	16,10	362	402	0,010758	18,90	11,41	7,63
5.	18,80	359	398	0,010842	21,90	13,46	8,91
6.	19,15	353	400	0,010803	21,95	13,64	8,52
Serum		308	285	0,015791			

Tabelle V

XIX 23 J. weibl. beidseitige Nierenrindennekrose

1.	2,5	352	313	0,013802	2,65	2,44	1,17
2.	2,9	348	310	0,013935	3,05	2,85	1,33
3.	3,0	346	324	0,01333	3,15	2,82	1,39
4.	3,4	344	327	0,013211	3,50	3,17	1,54
5.	4,05	342	333	0,012973	4,15	3,71	1,81
6.	4,45	341	332	0,013012	4,55	4,09	2,04
7.	4,85	340	336	0,012857	4,95	4,40	2,13
Serum I		321	280	0,015428			
Serum II		332	305	0,014164			

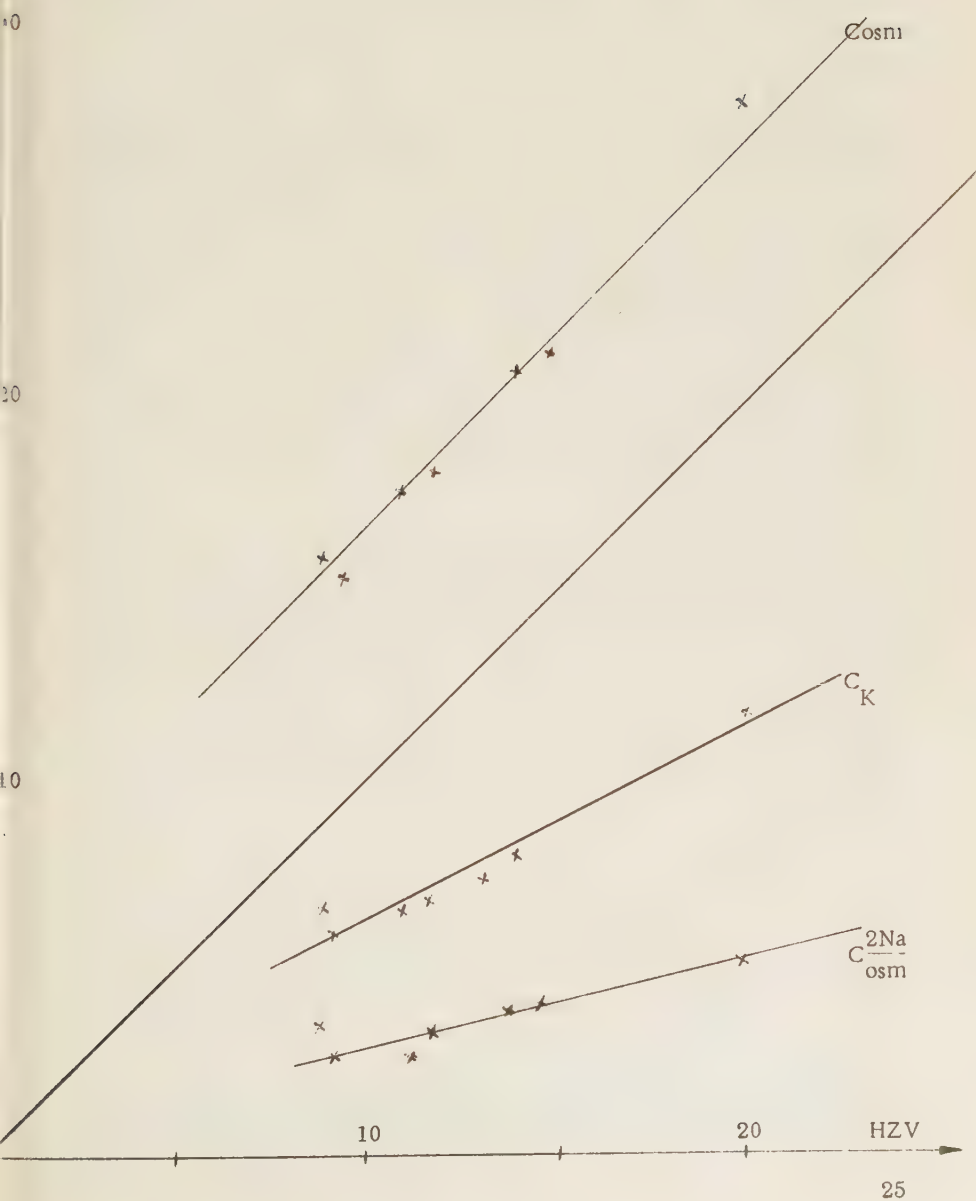
ERGEBNISSE

1. Das zahlenmäßige Verhalten der osmolaren Clearance (C_{osm}) zur Leitfähigkeitsclearance (C_K) unter den Bedingungen der osmotischen Diurese läßt sich am besten anhand einiger Beispiele demonstrieren. Bei Fall 1 (Tab. II) einer nierengesunden Patientin, nahmen die Werte der C_{osm} bei steigendem Volumen (HZV) während der sieben Sammelperioden von 15,6 bis 27,65 zu, die der C_K dagegen bei einem niedrigen Ausgangswert von 6,39 bis zu einem Endwert von 11,46 in einem kleineren Verhältnis. Beide Clearancen erreichen in jedem Fall bei zunehmenden Harnzeitvolumen ansteigende Zahlenwerte, so daß diese - ins Koordinatensystem eingetragen und zu einer Kurve verbunden - eine lineare Beziehungsgerade ergeben (Abb. IV). Dabei wurden die Zahlenwerte der C_{osm} und C_K von Tab. II übernommen und auf die Ordinatenachse, die Zahlenwerte des jeweils zugehörigen Harnzeitvolumens auf die Abszissenachse bezogen. Aus der graphischen Darstellung ist zu ersehen, daß die Beziehungsgerade für die Leitfähigkeitsclearance erheblich unterhalb der des isoosmotischen Parameters, die zu beiden Koordinatenachsen je einen Winkel von 45° bildet, verläuft. Auch der Neigungswinkel der Beziehungsgeraden der Leitfähigkeitsclearance zur Abszissenachse ist entsprechend der geringeren Zunahme der Zahlenwerte ein kleinerer. Da Natrium mit einem begleitenden Anion einen wesentlichen Anteil an den im Harn ausgeschiedenen Elektrolyten stellt, haben wir vergleichsweise den Anteil des doppelten Natriumwertes an den insgesamt ausgeschiedenen Harnfixa mitbestimmt und als $C_{\text{osm}}^{2\text{Na}}$ in den Tabellen aufgeführt. Die Werte der $C_{\text{osm}}^{2\text{Na}}$ lagen bei Nierengesunden durchschnittlich um die Hälfte unter denen der C_K .

Wie sich die C_{osm} und C_K zahlenmäßig bei einigen Nierenkranken verhalten, darüber geben die Tabellen III mit V Aufschluß. In Tab. III werden die Werte von einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis wiedergegeben.

Dabei erreichte die C_{osm} nicht die gleich hohen Werte eines Nierengesunden (Tab. II) bei etwa gleichem Harnzeitvolumen. Das bedeutet, daß das Konzentrationsvermögen beider Nieren deutlich eingeschränkt ist. Die Spalte der C_K weist hingegen mit Werten zwischen 7,39 und 16,1, auf eine gegenüber dem Normalfall leicht erhöhte Elektrolytausscheidung. Bei einem anderen Patienten, einer Schockniere in der Erholungsphase (Tab. IV) erreichen die Zahlenwerte der C_{osm} mit 13,5 am Beginn und 21,95 am Ende der Sammelperioden mit einem $\text{Tm}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ von 2,95 nicht

Abb. IV siehe Tab. II



die Leistung eines Nierengesunden. Die Leitfähigkeitsclearance hingegen zeigt normal ansteigende Werte. Sehr dicht beieinander liegen die Zahlenwerte der C_{osm} und C_K bei entsprechend niedrigem Harnzeitvolumen bei einer Patientin mit beidseitiger Nierenrindennekrose (Tab. V). Die konzentrativen Nierenleistung ist bei diesem Fall sehr stark eingeschränkt. Die C_K hingegen weist relativ hohe Werte auf.

Bei keiner von 44 durchgeführten osmotischen Diuresen erreichte die Leitfähigkeitsclearance die Werte des Harnzeitvolumens, so daß die Beziehungsgerade der C_K stets unterhalb der des isoosmotischen Parameters verlief. Auch nahmen die Werte der C_K stets in einem kleineren Verhältnis als die Werte der zugehörigen C_{osm} zu. Graphisch dargestellt hatten die beiden Beziehungsgeraden bei keiner Untersuchung einen parallelen Verlauf zueinander, wie ihn normalerweise die Kurve der C_{osm} zum isoosmotischen Parameter einnimmt. Daher ließ sich ein dem $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ entsprechender Wert, wie man ihn zur Bestimmung der konzentrativen Nierenleistung berechnet, aus den Resultaten der Leitfähigkeitsclearance bei der hier benutzten Berechnungsweise nicht ermitteln. Die Leitfähigkeitsclearance ist demnach zur Bestimmung der konzentrativen Nierenleistung nicht im gleichen Maße wie die osmolare Clearance geeignet.

2. Um die beiden Fraktionen, Elektrolyte und Nichtelektrolyte an 24 untersuchten Fällen untereinander vergleichen zu können, haben wir zunächst die insgesamt ausgeschiedenen Harnfixa und die ausgeschiedenen Elektrolyte bei einem äquivalenten Volumen bestimmt. Die Spalten 4, 5 und 6. der Tabelle 1 zeigen uns die Werte der Leitfähigkeits-, der osmolaren- und der doppelten Natriumclearance - errechnet bei einem Harnzeitvolumen von $12 \text{ ml/min/} 173 \text{ cm}^2$. In den Spalten 9 u. 10 ist jeweils der prozentuale Anteil der Elektrolyte nach der Formel

$$\frac{C_K}{C_{\text{osm}}} \cdot 100$$

berechnet und der entsprechende Anteil an Nichtelektrolyten $(1 - \frac{C_K}{C_{\text{osm}}} \cdot 100)$

eingetragen. Der niedrigste Wert der Nichtelektrolytausscheidung von 16.4% findet sich bei der Patientin mit beidseitiger Nierenrindennekrose (siehe auch Tab. V), der höchste Wert von 61.1% bei einem Nierengesunden (Tab. II).

Inwieweit sich die Relation der Fraktionen beider Harnfixa durch modifizierende Faktoren beeinflussen läßt, versuchten wir durch Verabreichung von Furosemid und das die Nierenmarkdurchblutung steigernde Euphyllin zu ermitteln

Die Wirkung von Hypophysenhinterlappenhormon auf die konzentrirende Nierenleistung haben wir an Patienten, die an primärem Diabetes insipidus, also an einer bereits vorhandenen Konzentrationschwäche der Phase II, erkrankt waren, geprüft. Nach einer i. v. -Injektion von 5mE/kg Törophin nimmt sowohl der Anteil an Elektrolyten als auch an elektrisch neutralen Harnfixa im Urin stark zu. Die Werte der Harnosmolarität (Tab. VI, Spalte 2), die bis zum Einsetzen der Hormonwirkung zahlenmäßig nur wenig abnehmen, steigen nun erheblich an (ab der 6. Sammelperiode) um sich sodann bei steigendem HVZ wieder zu verringern. Der elektrische Urinwiderstand nimmt im Gegensatz zu den vorausgehend demonstrierten Fällen (siehe Tab. II mit V) mit jeder Sammelperiode ab, besonders zwischen den Perioden 5, 6 und 7. In diesem Bereich liegen auch die Werte des Harnzeitvolumens dicht beieinander. Die aus den Spalten der C_{osm} , C_K und auch der $C_{Na_{osm}}^{2Na}$ hervorgehenden Zahlen, ergeben nach Törophineinwirkung bei gleichem HVZ höhere Werte. Abb. V zeigt, daß die Beziehungsgerade der C_{osm} , die vorher in einer geringeren Neigung zur Abszisse und unterhalb der des isoosmotischen Parameters verläuft, nun parallel oberhalb der Geraden des isoosmotischen Parameters zu liegen kommt, so daß sich nun ein $Tm_{H_2O}^C$ berechnen läßt. Der Anteil der

Nichtelektrolyte errechnet sich bei einem HVZ von 12 ml/min/173 cm² vor ADH-Einwirkung mit 54,6% und unter ADH-Einwirkung mit 53,2%. Das bedeutet, daß sich der Anstieg der Konzentrationsleistung der Nieren nicht signifikant durch Änderungen der Elektrolytausscheidung ändert. Beide Fraktionen, sowohl Elektrolyte als auch Nichtelektrolyte werden unter Törophineinwirkung höher konzentriert.

Um die Nierenmarkdurchblutung zu steigern, haben wir während einer osmot. Diurese einer 34 jährigen Patientin 2 ccm Euphyllin i. v. gegeben und dabei eine sprunghafte Erhöhung der Zahlenwerte der doppelten Natriumclearance von 5,8 auf 9,27 ml/min bei gleichmäßig steigenden Werten des HVZ beobachtet (Tab. VII, Abb. VI). Auch die Berechnung der C_K ergaben höhere Werte, was sich graphisch in einem zunehmenden Neigungswinkel der Beziehungsgeraden zur Abszisse erkennen läßt. Im Gegensatz zu der Wirkung auf die Leitfähigkeitsclearance läßt sich in diesem Fall kein Einfluß auf die Werte der C_{osm} feststellen, d. h. die konzentrirende Leistung bleibt mit einer maximalen Wasserrückdiffusion ($Tm_{H_2O}^C$) von 6,6 ml/min konstant. Das be-

deutet, daß die Wirkung des Euphyllins hier fast ausschließlich auf die Elektrolyt- und besonders auf die Natriumausscheidung beschränkt ist und nicht die Markdurchblutung beeinflußt. Die Nichtelektrolyte nehmen zwangsläufig im umgekehrten Verhältnis zu den Elektrolyten ab.

Tabelle VI

XVII S. M. weibl. zentr. Diabetes insipidus 17. 9. 1962							
	HZV	Osm.	gemessener Widerstand	spez. Leitf.	C _{osm}	C _K	C $\frac{2 \times Na}{osm}$
1.	7,9	304	772	0,0055952	7,6	3,09	1,45
2.	14,05	289	775	0,00557419	12,85	5,47	2,52
3.	14,2	285	745	0,00579866	12,8	5,76	2,74
4.	16,25	283	704	0,00613636	14,55	6,97	3,49
5.	17,3	281	686	0,00629737	15,4	7,62	3,72
6.	15,4	339	604	0,00715231	16,5	7,70	3,95
7.	16,7	385	501	0,00802275	20,35	10,07	5,05
8.	18,5	377	472	0,00915254	22,05	11,84	5,91
9.	22,2	363	468	0,00923077	25,5	14,33	7,10
10.	24,15	353	462	0,00935064	27,0	15,79	8,02

Serum I 292 271 0,0159409

Serum II 316 302 0,01430469

Tabelle VII

XVIII O. A. weibl. 34 J. 24. 9. 1962							
	HZV	Osm.	gemessener Widerstand	spez. Leitf.	C _{osm}	C _K	C $\frac{2 \times Na}{osm}$
1.	8,55	528	390	0,0110769	15,15	6,91	3,61
2.	10,2	496	304	0,0106931	10,98	7,95	4,10
3.	10,6	477	317	0,0103597	17,0	8,01	4,23
4.	12,5	454	425	0,0101647	19,0	9,26	4,78
5.	14,9	434	428	0,0100935	21,7	10,97	5,80
6.	17,25	414	432	0,0100000	24,0	12,58	9,27
7.	24,25	379	437	0,0098856	30,8	17,48	10,49
8.	26,25	372	395	0,0109367	32,8	20,93	11,01
9.	27,75	369	413	0,01046004	34,4	21,16	11,55
10.	27,95	364	412	0,01048543	34,1	21,37	11,72

Serum I 284 274 0,015766421

Serum II 298 315 0,01371428

Abb. V

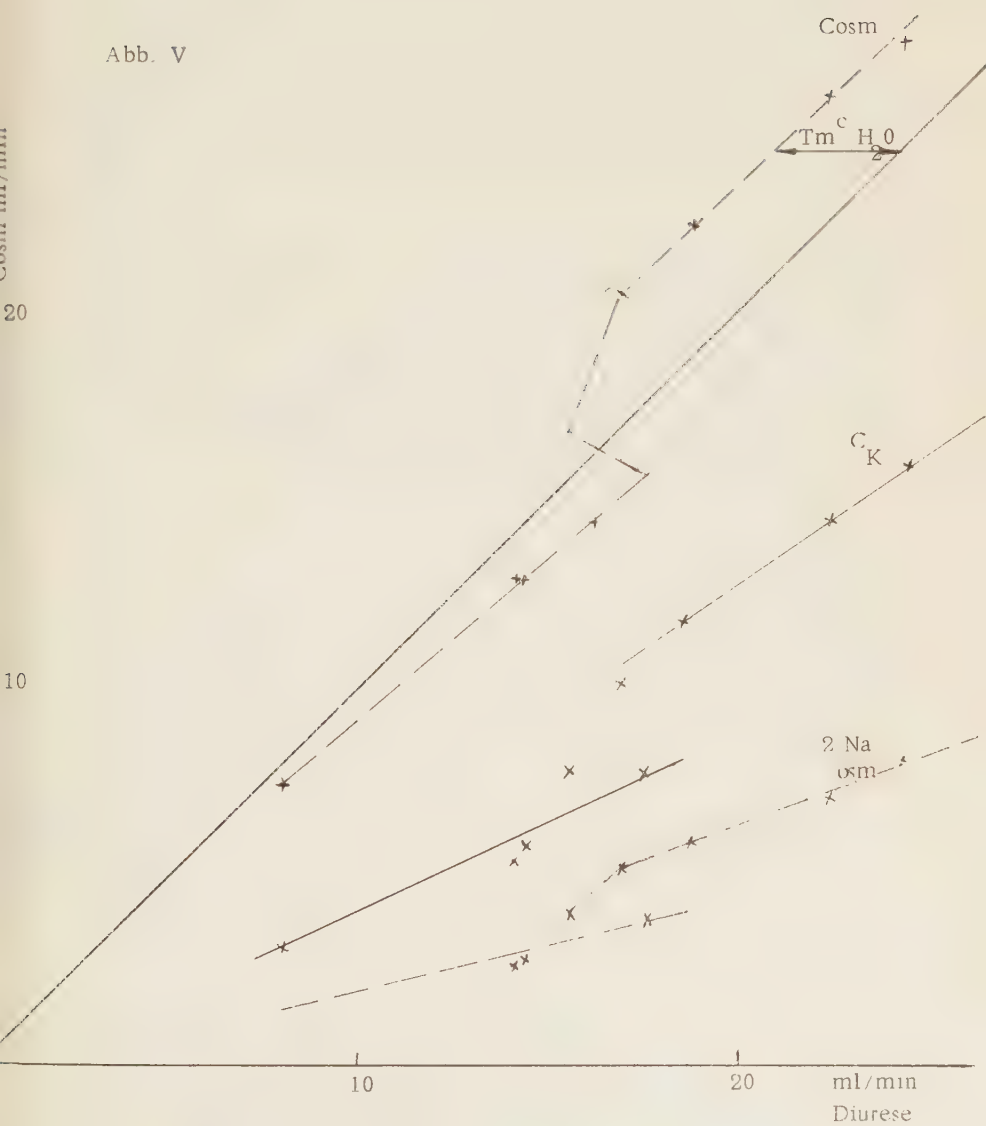
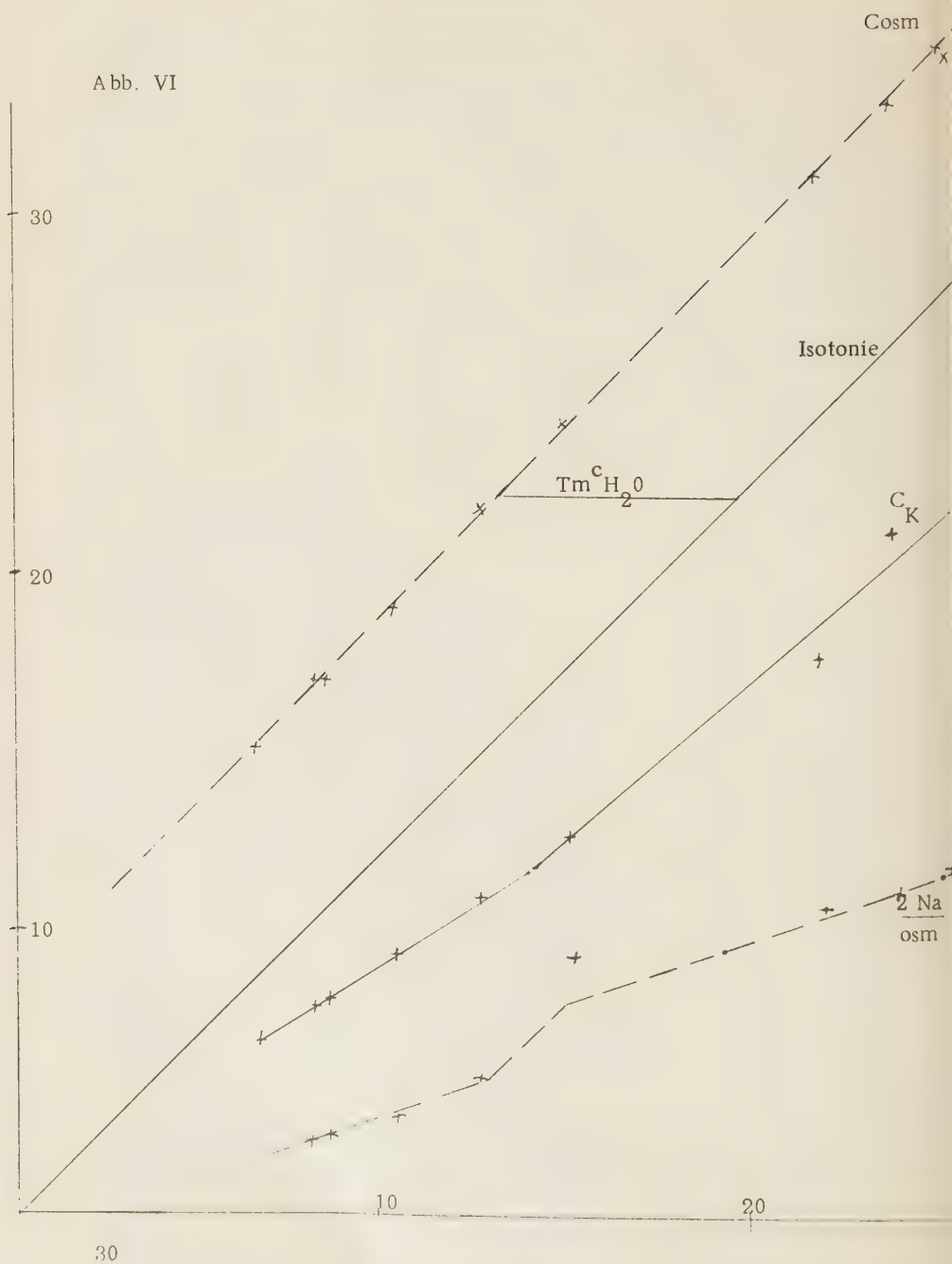


Abb. VI



3. Spalte 7 der Tab. I enthält die Werte der $Tm^c_{H_2O}$ von 24 untersuchten Fällen, die maximal von 0,1 bis 6,65 ml/min differieren. Vergleichsweise zeigten Beobachtungen am Gesunden eine Variationsbreite von 3,9 bis 7,2 bei einem Mittelwert von $5,47 \pm 0,93$ ml/min (6). Bei unserem Untersuchungsmaterial liegen also 15 Fälle unterhalb der Normwerte. Wir haben also Patienten mit Phase I-Störungen zur statistischen Auswertung mit einbezogen. Auch die Werte des Glomerulusfiltrats (C_{In}) variieren zwischen 136 und 10 ml/min beträchtlich (Tab. I, Spalte 8). Ein Vergleich der Spalten 7, 8 und 10 zeigt, daß mit ansteigenden Werten von $Tm^c_{H_2O}$ und C_{In} auch der Nichtelektrolytanteil ansteigt und sich dementsprechend der Ionenanteil verringert.

Die Einschränkung der maximalen Wasserrückdiffusion ist nach BUCHBORN und Mitarbeiter (9) nicht parallel der numerischen Verringerung der filtrierenden Glomeruli, sondern relativ wesentlich stärker ausgeprägt als diese, d. h. $Tm^c_{H_2O}$, als Maß für die konzentriative Leistung des medullären Gegenstromsystems, ist der Größe des gleichzeitigen Glomerulusfiltrates korreliert. Das Verhältnis der maximalen Wasserrückdiffusionskapazität zu dem unter osmotischer Diurese gemessenen Glomerulusfiltrat ($\frac{Tm^c_{H_2O}}{C_{In}} \cdot 100$) liegt beim Nierengesunden bei einem Durchschnitts-

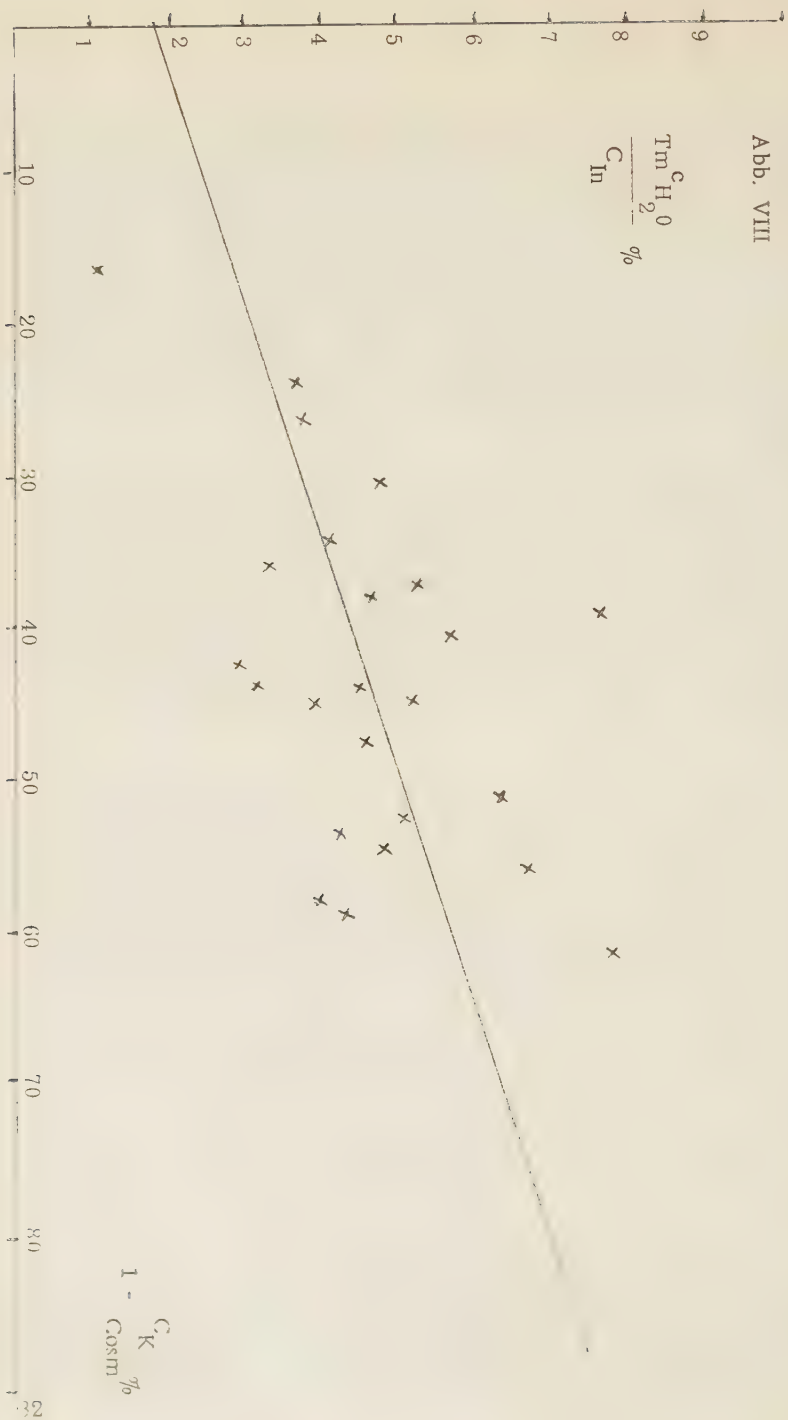
wert von $5,5 \pm 0,76\%$ (9). Da sowohl die Filtrationsgröße als auch $Tm^c_{H_2O}$ unabhängig voneinander variieren können, wird der Quotient bei Nierenerkrankungen, die mit einer kompensatorischen Hypertrophie der Glomerula und der proximalen Tubuli (z. B. Schrumpfnieren) einhergehen, ansteigen und bei destruktiven Prozessen besonders im Nierenmark abnehmen. Bei unserem Untersuchungsmaterial lag der Minimalwert bei 1,1 % und der Maximalwert bei 7,8 %.

Die Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil der Nichtelektrolyte im Harn

$(1 - \frac{C_K}{C_{osm}} \cdot 100)$ und dem Quotienten $\frac{Tm^c_{H_2O}}{C_{In}} (\%)$ ist wie

Abb. VIII zeigt mit $r = 0,506$ relativ wenig eng, aber mit $P < 0,01$ und $> 0,005$ doch signifikant. Es läßt sich also aus unseren Befunden schließen, je größer der Anteil von Nichtelektrolyten an der Gesamtmenge der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnfixa (gemessen als C_{osm}) ist, desto größer ist die konzentriative Kapazität der Phase I der Harnkonzentrierung.

Abb. VIII



Da aber Harnstoff ca. 90 % der ausgeschiedenen Nichtelektrolyte ausmacht, bedeutet das; je größer die Harnstoffausscheidung, desto besser ist das renale Konzentrationsvermögen beim Menschen auch unter den Bedingungen einer osmotischen Diurese.

DISKUSSION

Bereits im Jahr 1944 entdeckten GAMBLE, Mc KHAN, BUTLER und TUTHIL (17) bei Serienuntersuchungen von tierischen Urinausscheidungsstoffen, daß im konzentrierten Urin Harnstoff zu seiner Ausscheidung relativ weniger Wasser benötigt, als alle übrigen harnpflichtigen Bestandteile zusammen. Die Vermutung, Harnstoff spiele ebenso wie Kochsalz eine nicht unwesentliche Rolle beim Harnkonzentrierungsprozeß, geht auf AMBARD und PAPIN (1909), sowie auf HALDANE und PESKETT (1922) zurück (1, 19).

Bei unseren Untersuchungen haben wir parallele Messungen der Osmolarität chryoskopisch und des elektrischen Widerstandes konduktometrisch durchgeführt. Der Urinwiderstand lieferte uns ein Maß zur Erfassung der Elektrolytkonzentration im Harn. Die Meßwerte des Urinwiderstandes nahmen unter den Bedingungen einer osmotischen Diurese in ähnlicher Weise wie die der Harnosmolarität umgekehrt zur Diuresegröße konstant ab; entsprechend nahmen die errechneten Werte der spezifischen Leitfähigkeit zu, doch konnten wir bei keinem unserer 44 untersuchten Fälle eine Annäherung der ermittelten Werte von C_{Osm} und C_K , auch nicht bei Gabe von Hydrochlorothiazid feststellen. Unsere Befunde widersprechen also der Auffassung von SHEDROVILZKY und Mitarbeiter (34), nach der die Leitfähigkeitsclearance die osmolare Clearance, z. B. bei Applikation verschiedener Diuretica, ersetzen kann. Graphisch weicht die Beziehungsgerade zwischen C_K und Harnzeitvolumen von der Parallelität zum isoosmotischen Parameter in jedem Fall ab, obgleich die Linearität der Beziehung erhalten bleibt.

Bei den von uns untersuchten pathologischen Fällen fand sich zugleich mit vermindertem $Tm^c_{H_2O}$ auch die relative Nichtelektrolytausscheidung eingeschränkt, während die relative Elektrolytausscheidung minimal anstieg. Eine mögliche Ursache für die Abnahme der konzentrativen Kapazität (Phase I) liegt darin, daß der Natriumrückresorptionsmechanismus im aufsteigenden Teil der HENLEschen Schleife gestört ist, wodurch die Natriumkonzentration im Mark niedriger gehalten und der Wert für $Tm^c_{H_2O}$ eingeschränkt würde. Dabei könnte zugleich die Harnstoffrückdiffusion leicht ansteigen. Der Natrium- und Harnstoffkonzentrationsgradient wird aber nicht nur durch den Transport im Gegenstromsystem limitiert, sondern auch durch den Blutabstrom mit dem Markkreislauf. Die Nierendurchblutung nimmt unter osmotischer Diurese bis zu 20 % zu (7). Doch ist der Anteil des Markkreislaufs an der Gesamtdurchblutung zu klein, als daß mit einer geringfügigen Steigerung des Markkreislaufs das beträchtliche und vor allem bei zunehmendem Parenchymverlust

progrediente Kleinerwerden des Quotienten $Tm^C_{H_2O}/C_{In} \cdot 100$ zu erklären wäre. Eine Herabsetzung der Kapazität des Gegenstromsystems unter den Bedingungen einer osmotischen Diurese wurde bei unseren Untersuchungen durch eine Verminderung des $Tm^C_{H_2O}$ bei einem normalen oder wenig eingeschränkten Glomerulusfiltrat klinisch erfaßt (10).

Die Abhängigkeit der ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen von der effektiven Serumosmolarität bzw. von der Gesamtionenkonzentration und damit auch von der intrazellulären Osmolarität wurde experimentell gesichert und für den Menschen quantitativ festgelegt (11, 12). Bei unseren Untersuchungen an Patienten mit Diabetes insipidus (die an einer Hypophysenhinterlappeninsuffizienz - also einer Störung der Phase II der Harnkonzentrierung - erkrankt waren), beobachteten wir nach Verabreichung submaximaler ADH-Dosen deutlich höhere C_{osm} - und C_K - Werte. In Übereinstimmung mit den von anderen Autoren an Tieren (21, 22) und Menschen (18) gewonnenen Resultaten konnten auch wir nach ADH sowohl einen Anstieg der Osmolarität als auch der spezifischen Leitfähigkeit feststellen. Da aber ein Anstieg der C_K allein nicht die höheren C_{osm} - Werte zu erklären vermag, muß auch ein ADH-Einfluß auf die Konzentrierung der elektrisch neutralen Harnfixa wirksam sein, die in Phase II des Harnbereitungsmechanismus vonstatten geht und nach Miktropunktionsbefunden im distalen Konvolut bis zur Einmündung des Tubulus contortus II in die Sammelrohre, zu lokalisieren ist.

Die spezielle Rolle von Harnstoff beim Harnkonzentrierungsvorgang beruht nach JAENIKE (21) auf einer besonderen Permeabilitätscharakteristik der Sammelrohrepthelien gegenüber diesem Molekül und auf einer Gegenstromdiffusion des Harnstoffs in den vasa recta. Unter der Wirkung von ADH wird der im Intermediärharn gelöste Harnstoff während der Passage durch die Sammelrohre zunehmend konzentriert und diffundiert entlang einem Konzentrationsgradienten vom Sammelrohlumen ins medulläre Interstitium. Durch eine verminderte Durchströmung der vasa recta wird hierbei während einer Antidiurese im distalen Sammelrohrsystem und letzten Endes auch im medullären Gewebe eine höhere Harnstoffkonzentration bewirkt (22).

Eine vermehrte Markdurchblutung, die in unserem Fall mittels Euphyllingabe angestockt wurde, führte zu keiner vermehrten Ausscheidung der gesamten Harnfixa, gemessen als C_{osm} . Dagegen stieg der Elektrolytanteil und ganz besonders der Natriumanteil an den eliminierten Harnfixa nach der Durchblutungssteigerung auf Kosten der Nichtelektrolytausscheidung sprunghaft an. Das bedeutet daß Euphyllin entweder zu einem beschleunigten Übertritt des Harnstoffes aus den Sammelrohren in das Nierenmark führt (Permeabilitätseffekt)

oder daß Euphyllin die tubuläre Na-Rückresorption herabsetzt. Da bei bestimmten Tieren der Harnstoff- und Elektrolytanteil im Urin bei annähernd gleichbleibender osmotischer Harnkonzentration in Abhängigkeit von der Zufuhr variieren, schließen SCHMIDT-NIELSEN und Mitarbeiter (32), daß die Permeabilität der Sammelrohre für Harnstoff bei harnstoffreicher Kost zunimmt und damit diese Tiere eine fixierte osmotische Maximalkonzentration besitzen müssen. Unter diätetischen Faktoren, die bei den meisten untersuchten Säugetieren den Harnbereitungsprozeß reversibel beeinflussen, spielen Änderungen des Proteinumsatzes die größte Rolle. Die Wirkung von Protein wird im wesentlichen als Ergebnis einer vom Sammelrohrinhalt aus erfolgenden passiven Anreicherung von Harnstoff im Nierenmark angesehen (14, 25, 27, 28, 33). Unsere Ergebnisse der Nichtelektrolytwirkung auf die Harnkonzentration haben wir mit der des Harnstoffs identifiziert, da anderen elektrisch neutralen Harnfixa bis jetzt im Tierexperiment kein Einfluß auf die Harnkonzentration zuzuschreiben ist (3, 17). Auch nach Kreatininbelastungen am Menschen findet sich Kreatinin weder beim Nierengesunden noch beim Nierenkranken am Aufbau eines hypertonen medullären Interstitiums beteiligt (28). Nur durch Harnstoff als Nichtelektrolyt kann demnach die Wirksamkeit des Gegenstromsystems verbessert werden. Unter der Wirkung von ADH erhöht vermehrte Harnstoffanreicherung im Nierenmark den Grad, in dem die Niere Wasser konservieren und den Urin konzentrieren kann. Die Bedeutung der hier angewandten relativ einfachen Methode liegt also darin, mittels Bestimmung der osmolaren- und Leitfähigkeitsclearance unter definierten Bedingungen einen Aufschluß über den relativen Anteil der Nichtelektrolyte (Harnstoff) am Harnkonzentrierungsmechanismus zu gewinnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die heutigen Kenntnisse von der Harnkonzentrierung, die tierexperimentell durch Mikropunktionen und klinisch aus Versuchen mit osmotischer Diurese gewonnen wurden, werden einleitend besprochen; Erst in der III. Phase der Harnkonzentrierung wird der Harn endgültig hyperton, wenn in den Sammelrohren Wasser im Überschuß zu Elektrolyten aus dem isoton in die Sammelrohre einströmenden Tubulusharn in das durch Natrium- und Harnstoffanreicherung wechselnd hypertone Interstitium diffundiert.

Anhand von 44 Untersuchungen an Patienten, die teils nierengesund waren, teils an verschiedenen Nephropathien mit Einschränkungen der Harnkonzentration litten, wurden sowohl die osmolare Clearance (C_{osm}) als auch die Leitfähigkeitsclearance (C_K) während osmotischer Diurese bestimmt. Die Leitfähigkeitsclearance (C_K), mittels der sich die ionisierten Harnfixa gesondert erfassen lassen, wurde durch Messungen des spezifischen Widerstandes im Urin und Serum berechnet.

Um in vergleichbares Maß des Elektrolytanteils an der C_{osm} zu bekommen, wurde dieser prozentual bei einem für alle Untersuchungen gleichen Harnzeitvolumen berechnet. Den prozentualen Anteil an Nichtelektrolyten erhielten wir so aus der Differenz der Elektrolyte und der insgesamt ausgeschiedenen Harnfixa.

Es war zu klären, welcher quantitative Anteil und welche funktionelle Bedeutung den Nichtelektrolyten bei dem Harnkonzentrierungsmechanismus zukommt. Zudem untersuchten wir an einigen Fällen die Wirkung von Euphyllin und von ADH unter dem gleichen Aspekt. Um die konzentrierende Wirkung der Nichtelektrolyte demonstrieren zu können, wurden aus 24 ausgewerteten Befunden der Nichtelektrolytanteil an C_{osm} in Beziehung gesetzt zur Konzentrationskapazität der Phase I, die sich aus dem Verhältnis der maximalen Wasserrückhaltungs-kapazität im H_2O zu dem unter osmotischer Diurese gemessenen Glomerulusfiltrat C_{In} ergibt².

Es zeigte sich, daß beim Menschen die Konzentrationskapazität der Phase I bzw. III der Harnkonzentrierung in den medullären Gegenstromsystemen umso größer ist, desto höher der Anteil von Nichtelektrolyten (Harnstoff) an der Gesamtmenge der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnfixa (gemessen als C_{osm}) gefunden wird.

Herrn Professor Dr. E. BUCHBORN bin ich besonderen Dank schuldig für die Überlassung des Themas, seine wertvolle Unterstützung und für wichtige Literaturhinweise.

Herrn Professor Dr. H. SCHWIEGK danke ich für die Übernahme des Correferats.

Frl. C. HESCHEL sei herzlich für die freundliche Assistenz bei der technischen Durchführung der Versuche gedankt.

LITERATUR

1. AMBARD, L. und PAPIN E.
Arch. int. Physiol. 8, 437 (1909)
2. AUKLAND, K.
Scand.J. clin.Lab.Invest. 13, 646 (1961)
3. AUKLAND, K. und F. KIIL
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 290 (1960)
4. BALDWIN, D.S. , H.J. BERMAN, H.O. HEINEMANN, H.W. SMITH
J. clin. Invest. 34, 800 (1955)
5. BUCHBORN, E. in
Diurese und Diuretica, S. 39 (1959)
Springer: Berlin, Heidelberg, Göttingen
6. BUCHBORN, E. und S. ANASTASAKIS
Internist 2, 611 (1961)
7. BUCHBORN, E. , S. ANASTASAKIS und H. EDEL
Klin. Wschr. 39, 784 (1961)
8. BUCHBORN, E. , H. EDEL und J. EIGLER
Proc. 2nd Int. Congr. Nephrol. 1963
9. BUCHBORN, E. , H. EDEL und S. ANASTASAKIS
Verh-dtsch.Ges.inn.Med. 65, 298 (1959)
10. BUCHBORN, E.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1273 (1964)
11. BUCHBORN, E.
Klin. Wschr. 34, 953 (1956)
12. BUCHBORN, E.
Klin. Wschr. 39, 17 (1961)
13. CROSS, R.B.
Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 42, 523 (1964)
14. EPSTEIN, F.H., C.R. KLEEMAN, S. PURSEL, A. HENDRIKX
J. clin. Invest. 36, 635 (1957)
15. EPSTEIN, F.H. und A. HENDRIKX
Amer.J. PHYSIOL. 195, 539 (1958)

16. FÜHR, I., I. KACZMARCZYK, C.D. KRÜTTGEN
Klin. Wschr. 33, 729 (1955)
17. GAMBLE, J.L., C.F. Mc KHANN, A.M. BUTLER and E. TUTHILL
Amer.J. Physiol. 109, 139 (1934)
18. GAUTIER, E. und P. KOHLI
Schweiz. med. Wschr. 91, 1636 (1961)
19. HALDANE, J.B.S., H.W. DAVIES and G.L. PESKETT
J. Physiol. 56, 269 (1922)
20. HAYS, R.M., E. LAMDIN, R.H. MAFFLY and A. LEAF
J. clin. Invest. 39, 630 (1960)
21. JAENIKE, I.R.
J. clin. Invest. 40, 144 (1961)
22. JAENIKE, I.R.
J. clin. Invest. 43, 45 (1964)
23. KELLOGG, R.H., and T.J. KOIKE
Americ. J. Physiol. 183, 633 (1955)
24. KIMBEL, K.H.
Klin. Wschr. 32, 566 (1954)
25. LEVINSKY, N.G. and R.W. BERLINER
J. clin. Invest. 38, 741 (1959)
26. LEVINSKY, N.G. and R.W. BERLINER
Amer.J. Physiol. 196, 549 (1959)
27. MERONEY, W.H., M.E. Rubini and W.R. BLYTHE
Ann. intern. Med. 48, 562 (1958)
28. MERTZ, D.P.
Klin. Wschr. 43, 661 (1965)
29. MÜLLER, SEIFERT, v. KRESS
(J.F. BERGMANNVERLAG) S. 239 (1959)
30. PEHLING, G., R. O'DELL
Excerpta med. Amsterd. 29, 43 (1960)
31. POPPER, H., MANDEL, E. und H. MAYER
Biochem. Z. 291, 354 (1937)

32. SCHMIDT-NIELSEN, B., R. O'DELL and H. OSAKI
Amer. J. Physiol. 200, 1125 (1961)
33. SCHMIDT-NIELSEN, B.
Physiol. Rev. 38, 139 (1958)
34. SHEDROVILZKY, H., C. NIJENSOHN, S. EPSZTEIN, R. FALICOV
S. DRAJER, J. NEUMANN, J. BERCONSKY
Rev. Assoc. Med. argent. 75, 1 (1961)
35. SMITH, H. W.
The Kidney, New York (1951)
36. STEINMETZ, R. Ph. and H. W. SMITH
Am. J. Med. 35, 727 (1960)
37. ULLRICH, K. J. and K. H. JARAUSCH
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 537 (1956)
38. ULLRICH, K. J.
Habil. Schrift, Göttingen 1957
39. ULLRICH K. J., F. O. DRENKHAHN, K. H. JAHRAUSCH
Pflg. Arch. ges. Physiol. 261, 62 (1955)
40. VERNEY, E. B.
Proc. roy. Soc. 135, 25 (1947)
41. WESSON, L. G. jr., W. P. ANSLOW jr. H. W. SMITH
Bull. N. Y. Acad. Med. 24, 586 (1948)
42. WESSON, L. G. jr.
Meth. med. Res. (1952) 175
43. WIRZ, H., B. HARGITAY, W. KUHN
Helv. physiol. pharmacol. Acta 9, 196 (1951)
44. WIRZ, H.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 14, 353 (1956)
45. WIRZ, H. in:
The Neurohypophysis, Proc. VIII Symposion
Colston Res. Soc. N. Y. 157 (1957)

LEBENS LAUF

Am 25. Juli 1938 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Eugen Göbel und dessen Ehefrau Dr. med. Eva Göbel, geb. Penther, in München geboren. Vom Herbst 1944 bis 1948 besuchte ich die Volksschule in Reit im Winkl/Obb. und anschließend in München das humanistische Gymnasium. Am Ludwigs-Gymnasium legte ich im Juli 1958 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 58/59 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Vom Wintersemester 59/60 ab studierte ich an der Universität zu Köln.

Dort bestand ich im Frühjahr 1961 die ärztliche Vorprüfung und belegte das erste klinische Fachsemester. Während des Wintersemesters 61/62 war ich an der Universität Innsbruck immatrikuliert.

Zum Sommersemester 1962 kehrte ich an die Universität München zurück, an der mir das Thema zu meiner Dissertationsarbeit überlassen wurde, und beendete das Studium der Medizin durch die ärztliche Prüfung am 14. 10. 1964.

Es folgte meine Tätigkeit als Medizinalassistent an nämlichen Münchener Kliniken: Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Krankenhaus Schwabing, Krankenhaus Harlaching, I. Medizinische Universitätsklinik und Krankenhaus am Biederstein.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 15. 10. 1966. Am 23. 11. 66 trat ich eine Assistenzarztstelle auf der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München Schwabing an.

And so, the first words of the letter are
 "I am glad to hear that you are
 well, and hope you are
 happy, and that you are
 enjoying your life." The letter
 is a very pleasant one, and
 I hope you will find it so.

The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.
 The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.

The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.
 The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.

The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.
 The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.

The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.
 The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.

The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.

The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.
 The letter is very pleasant, and
 I hope you will find it so.

